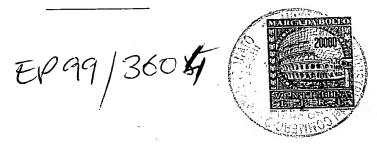
MODULARIO



09 JUL 1999 REC'D

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DEVE ARTIGIAN

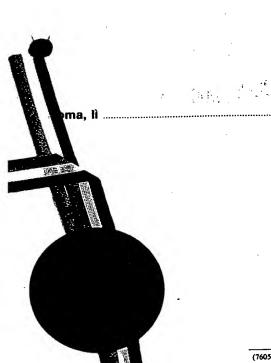
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per INV IND.

N. PD98 A 000131

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito



PRIORITY DOCUMENT

IL REGGENTE

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

D.ssa Paola DI CINTIO

2) Denominazione Residenza RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.J.B.M. Cognome a nome: denominazione studio di appartenenza via via Ponte della Fabbrica n. 3/A. città Abano Terme cap 35031 (prov) Composizioni biocompatibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acti ialuronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi NITICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO X SE ISTANZA: DATA NI PROTOCOLLO NIVERTORI DESIGNATI Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome Cognome nome CALLEGARO Lanfranco PRICIPATA RAZIONE O EGRICATI RAZIONE SE SANCIA N. est. 10 PROTOCOLLO CONCRETAZIONE ALLEGATA R. est. R. est. C. 1 12 PROV n. pag. 17. riassunto con disegno principato, discrizione e rivendicizion COUMENTAZIONE SALEGATA R. est. C. 1 10 PROV n. pag. 17. riassunto con disegno principato, discrizione e rivendicizione COUMENTAZIONE SALEGATA R. est. C. 1 10 PROV n. liax disegno (cebligaterio sa citate in descrizione, i esemplare COMMENTAZIONE SALEGATA R. est. C. 1 10 PROV n. liax disegno (cebligaterio sa citate in descrizione, i esemplare COMMENTAZIONE SALEGATA R. est. C. 1 10 PROV n. liax disegno (cebligaterio sa citate in descrizione, i esemplare Commenti di priorità con inferimento procura generale Commenta single priorità Controlità single priorità con inferimento procura generale Commenta single	UFFICIO ITALIANO	D DELL'INDUSTRIA D BREVETTI E MARCHI VETTO PER INVENZIONE I	AMC:	DELL'ARTIGIANATO	MODE I	
TIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.F.1. Confidence Proceedings Confidence Process						
RESIDENT COOL COLUMN CONTROL COLUMN		FIDIA ADVANCE	D BIOPOLYMERS S.:	r.1.		S
70 Residence Res	,	BRINDISI			01510440744	
Residents Appreciation of Confidence Studies of Spanteners Confidence Studies of Spanteners Confidence Studies of Spanteners Commissione Studies of Spanteners Commissioners Co				**************************************	codice Caracana and Codice	لــــــــــــــــــــــــــــــــــــ
cognome enome	•				codice	
cognome enome					· ·	
DEMORITA DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, descrizione e rivendicazioni CUMENTAZIONE ALLEGATA ANOTAZIONI SECIALI NE SSUNDA COMMONIO ELETTIVO destinatario FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.r.1. cap (prov) Classe proposte (seechac) a, 3/A, città Abano Terme cap 35031 (grov) "Composizioni biocompartibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acti ialuronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi NITICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: S. NO SE ISIANZA. DATA NITICIPATA NITICIPATA NITICIPA				1	and diameter	
ODMICHIO ELETTIVO destinatario FIDIA ADVANCED BIOPOLITERS S.r.1. ***a**PONTE della Fabbrica 3/A cità Abano Terme cap 35031 grev) TITOLO classe proposta (sezclach) gruppostoliogruppo cità diluronico in biocompatibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acti daluronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi cap comprendenti derivati dell'acti daluronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi invegrora (generazione dei tessi necessi necessi						and the families
DOMICIUS ELETITOS destinataria FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS S.r.1. "Ponte della Fabbrica 3/A cmis Abano Terme csp 35031 (prov) "Tonto class proposta (secretical) gropover proposta (secret						
Ponte della Fabbrica a 3/A cuta Abano Terme cap 35031 [prev] "Trotto classe proposte (searchech) groupour proposte [prev] "Composizioni biocompartibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acti ialuronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi "Trotto compartibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acti ialuronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi "Trotto comportibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acti ialuronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi "Trotto comportibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acti ialuronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi "Trotto comportibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acti ialuronico in protocollo dell'acti in protocollo della di depositi in protocollo di protocollo della di depositi in protocollo di della di depositi in protocollo di protocollo della di depositi in protocollo di della						
"Composizioni biocompatibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acis ialuronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi ialuronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi inviteraria accessibilità al pubblico si no X: SEISTANZA: DATA N. PROTOCOLLO INVENTORI DESIGNATI Cognome nome 1) PAVESI O Alessandra 3) CALLEGARO Lanfranco 10 DONA' Massimo 4) PRIORITA nazione o organizzazione 10 DONA' MASSIMO 4) PRIORITA N. es. 11 20 FROY n. pag. 17 riassumo con disegno principale, describione e rivendicazione 10 Nessuna 11 20 FROY n. pag. 17 riassumo con disegno principale, describione e rivendicazione 11 20 FROY n. pag. 17 riassumo con disegno principale, describione e rivendicazione 12 O RES designazione inventore in italiano conformativo compiento dei fichiedente 13 CALLEGATA N. es. 14 FROY n. pag. 17 riassumo con disegno principale, describione e rivendicazione 15 O RES designazione inventore o mominativo compiento dei fichiedente 16 DO RES designazione inventore in italiano conformativo compiento dei fichiedente 17 O RESENTE 18 TROCENTOS ESSENATIACIDIUEMILA— 18 PROTOCOLLO 19 RES decumenti di printat con traduzione in italiano conformativo compiento dei fichiedente 18 TROCENTOS ESSENATIACIDIUEMILA— 18 PROTOCOLLO 19 RESENTE ATTO SI RICHIEDE COMA AUTENTICA SINO SI 18 PROTOCOLLO 19 RESENTE ATTO SI RICHIEDE COMA AUTENTICA SINO SI 18 PROTOCOLLO 19 PROTOCOLLO 19 PROTOCOLLO 19 PROTOCOLLO 10 PROTOCOLLO 1						
"Composizzioni biocompatibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acid ialuronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessi NTCIPATA ACCESSIBILITA AL PUBBLICO: SI NO XI SE ISTANZA: DATA NI PROTOCOLLO INVENTORI DESIGNATI COOPONE ROME O DONA' Massimo PRIORITA nazione o organizzazione (ipo di priorità numero di domanda data di depositi Data NI Protocollo DATA NI PROTOCOLLO NI PROTOCOLO NI PROTOCOLLO NI PROTOCOLLO NI PROTOCOLLO NI PROTOCOLLO NI					·	(prov)
TORISERVE COMMENTAZIONE ALLEGATA ANNOTAZIONE ALLEGATA ANNOTAZIONE ALLEGATA ANNOTAZIONE ALLEGATA ANNOTAZIONE ALLEGATA ANDOTAZIONE ALLEGATA ANNOTAZIONE ALLEGATA ANDOTAZIONE ALLEGATA ANNOTAZIONE ALLEGATA ANDOTAZIONE ALLEGATA ANDOTAZIO		classe	proposta (sez/ct/scl)	gruppo/sottogruppo		
INVENTIORIDESIGNATI INVENTIOR						
INTERPRA ACCESSIBILITA AL PUBBLICO: SI NO XI SEISTANZA: DATA Nº PROTOCOLLO 10 PROTOCOL	laluron	ico in forma d	l fibre fine o mi	crofibre per la	rigenerazione dei	Ltessut
INVENTION LOSSIGNATI COGNOME NOME TO AISSAND SE ISTANZA: DATA COCALLEGARO Lanfranco CONTROME NOME COMMENTATION ALLEGATA No. 12. AND FROV. n. pag. 17. riassurio con disegno principale, descrizione e rivendicazioni Ne ssuna COMMENTAZIONI SPECIALI Ne ssuna COMMENTAZIONI SPECIALI Ne ssuna Ne ssuna Ne proteccillo Ne pr					The same of the sa	
INVENTION DESIGNATI 1) PAVESTICO AI essandra 2) DONA' Massimo 4) PRIORITA nazione o organizzazione 1ipo di priorità numero di domanda data di deposit. Ne Protocolo 1) 2) CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI Ne ssuna CUMENTAZIONE ALLEGATA N. 18. 2) 2) DANA' PROV. n. pag. 17. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion. 2) DANA' PROV. n. pag. 17. riassunto con disegno principale, descrizione, le semplare allegato Ne Ssuna CUMENTAZIONE ALLEGATA N. 18. 2) DRES Internationa (obbligatario se citato in descrizione, le semplare designazione inventore designazione inventore organizazione designazione inventore designazione inventore nominativo completo dei richiedente TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— protocolo PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO SI CICO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI PADOVA DOLLI PADOVA Reg. A Codice MAGGIO Chicidente (i) soprandicato (i) ha (humo) presentato a me sottoscritto a presente domanda, corredate di n. fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariporato. NOVANTOTTO Il giomo VENTISETTE del mesa di MAGGIO Chicidente (i) soprandicato (i) ha (humo) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariporato.						
DONA! Massimo PRIORITÀ nazione o organizzazione lipo di priorità numero di domanda data di depositi. Data Nº Prolocolio 1) 2) CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI Ne SSUIDA CUMENTAZIONE ALLEGATA AN. 91. AN. 92. 1) PROV. n. pag. 17. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare la provincia designazione inventore replicatori (2 20 5) PRES TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— Dottulant and platical diprocymners S.f.l. PADOVA Reg. A Codice Reg. A MAGGIO indimenovecento NOVANTOTTO il giorno VENTISETTE del mese di MAGGIO inchiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. fogil aggiuntivi per la concessione del brevelto soprariportalo. NOVANTOZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE NOVANTOZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	ITICIPATA ACCESSII	BILITÀ AL PUBBLICO: SI	. NO ♠:	SE ISTANZA: DATA	Nº PROTOCOLLO	
PRIORITÀ nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di deposita Data N° Protocollo 1) 2) CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI Ne SSUTIA CUMENTAZIONE ALLEGATA N. 95. 1) 2) FROV n. pag. 17. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion. 1) 20 FROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare 1, 10 1	PAVESIO	Alessandra	e	CALLEGARO Lan	cognome nome franco	
PRIORITÀ nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di depositi CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI Ne SSUTIA CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 1) 1/2 FROV n. pag. 17. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni Nº Protocollo Nº RES designazione inventore designazione inventore designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano confronta singole priorità autorizzazione a tato di cessione APILATO IL 22 05 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) Fidia Advancad Bippo (Miers S.f.I. Dotti Lauri amo Calligiaro PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO SI CICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI PADOVA Do millienovecento NUMERO OI DOMANDA PD. 98 A 0601 32 Reg. A Il giorno VENTISETTE del mese di MAGGIO ichiedente (I) sopraindicato (I) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente demanda, corredate di n. logii aggiuntivi per la concessione del brevetto soprari portato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	DONA' M	accima				
nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di depositi del priorità numero di domanda data di depositi del priorità nell'alla di depositi del priorità numero di domanda data di depositi del priorità nell'alla di depositi del priorità numero di domanda data di depositi del priorità numero di domanda data di depositi dell'alla di di depositi dell'alla di dell'alla di dell'alla di dell'alla dell'	,			4)		
CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 170 AISERVE Nº Protocollo 190 ARS 10 RIS 10				a	llegato	
CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione ANNOTAZIONI SPECIALI Ne SSUITA CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 1) 2 FROV. n. pag. 17. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion. 10 Riscover n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, i esemplare designazione interimento procura generale designazione designazione interimento procura generale designazione designazione designazione designazione designazione designazione designazione del procura designazione del procura designazione del procura designazione del procura del recorda designazione del procura del recorda del r	-			anda data di deposito MARCA D	र्दाम ! Data !	N° Protocollo
ANNOTAZIONI SPECIALI Ne ssuna DUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 1) 2	1)		1 !		MARCADAGO	للسباي
ANNOTAZIONI SPECIALI Ne ssuna CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 17	2)			Marie Ma	5000 XI X	
ANNOTAZIONI SPECIALI Ne ssuna CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 1)	CENTRO ABILITATO	DI RACCOLTA COLTURE DI	MICRORGANISMI, denominazione			1 —
ANNOTAZIONI SPECIALI Nessuria CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 10 PROV n. pag. 17 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion. 2 PROV n. pag. 17 riassunto con disegno principale, descrizione, i e semplare 13 0 Ris disegno (obbligatorio se citato in descrizione, i e semplare 14 0 Ris designazione inventore 15 0 Ris documenti di priorità con traduzione in italiano confronta singole priorità 16 0 Ris autorizzazione o atto di cessione 17 0 nominativo completo del richiedante 18 TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— 18 priorità di versamento, totale lire 18 TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— 19 PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI 10 PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI 10 PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI 10 PADOVA 11 PADOVA 12 PADOVA 13 PADOVA 14 PADOVA 15 PAG. A GEG. A 16 PADOVATTOTTO 16 Rigiorno 17 PADOVA 18 PAG. A GEG. A 18 PAG. A GEG. A GEG. A 18 PAG. A GEG. A				W Comment		
CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 1) 1 FROV n. pag. 17. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion. 2) 0 PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare 1.3) 0 Ris lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale. 1.4) 0 Ris designazione inventore. 1.5) 0 Ris documenti di priorità con traduzione in italiano				CINQUEN		
CCUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 2.1) 1. PROV n. pag. 17 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni. 2.2) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, i esemplare 2.3) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, i esemplare 2.4) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, i esemplare 2.5) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, i esemplare 2.6) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, i esemplare 2.7) 0. RIS designazione inventore 2.8) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, i esemplare 2.9) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, i esemplare 2.9) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, i esemplare 2.9) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio inventore 2.9) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio inventore 2.9) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio inventore) 2.0) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio in italiano 2.0) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio in italiano 2.0) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio in italiano 2.0) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio in italiano 2.0) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio in italiano				The same of the sa		
CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. 2. 1) 2. PROV. n. pag. 17. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion. 2. 2) 0. PROV. n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare 2. 3) 0. RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale 2. 4) 0. RIS designazione inventore 3. 5) 0. RIS documenti di priorità con traduzione in Italiano confronta singole priorità 3. 6) 0. RIS documenti di priorità con traduzione in Italiano confronta singole priorità 4. 6) 0. RIS autorizzazione o atto di cessione 4. 7) 0. nominativo completo del richiedente 4. TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— 4. MPILATO IL 22 05 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) 5. PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI 5. PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI 5. PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI 5. PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI PADOVA Reg. A 5. Reg. A 5. Reg. A 6. NOVANTOTTO INUMERO DI DOMANDA PD. 98 A 000132 Reg. A 6. Reg. A 6. NOVANTOTTO INUMERO DI DOMANDA PD. 98 A 000132 Reg. A 6. Reg. A 6. NOVANTOTTO INUMERO DI DOMANDA PD. 98 A 000132 Reg. A 6. Reg. A 6. Reg. A 6. MAGGIO 7. Inchiedente (I) sopraindicato (I) ha thanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. 6. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	Nessuna			TARCA DA BOIL	IO MA	
CUMENTAZIONE ALLEGATA N. es. C. 1) D FROV n. pag. 17. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion: N. es. C. 2) O PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— MPILATO IL 22 05 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) NTINUA SINO NO L PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO SI PADOVA REG. A Reg. A nom millenovecento NOVANTOTTO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	s			M 5000	DI SOLO	
N. es. 1. 1 PROV n. pag. 17. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion: 2. 2) 0 PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare 3. 3) 0 Ris lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale 3. 4) 0 Ris designazione inventore 3. 5) 0 Ris documenti di priorità con traduzione in italiano 3. 5) 0 Ris documenti di priorità con traduzione in italiano 4. 6) 0 Ris autorizzazione o atto di cessione 5. 7) 0 nominativo completo del richiedente TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— MILLATO IL 22 05 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) NITINUA SINO NO 4. PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI PADOVA 1. PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI 1. PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI PADOVA 1. Reg. A 1. Reg. A 1. MAGGIO 1. richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE					1	
N. es. 2. 1) 2. PROV n. pag. 17 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion. 2. 2) 0. PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente 2. 5) 0. Ris documenti di priorità con traduzione in italiano confronta singole priorità documenti di priorità con traduzione in italiano confronta singole priorità documenti di priorità con traduzione in italiano confronta singole priorità documenti di priorità con traduzione in italiano confronta singole priorità documenti di priorità con traduzione in italiano confronta singole priorità documenti di versamento, totale lire TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— MPILATO IL 22 05 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) Fidia Advanca Biorno ymers s.r.l. NTINUA SIMO NO PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SIMO SI FICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI PADOVA codice di REALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 000131 Reg. A NO mo millenovecento con NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 000131 Reg. A NOVANTOTTO il giorno VENTI SETTE del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. logli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE						
1. 1 2 PROV n. pag 17. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazion: 1. 2 0 PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare designazione internativo procura generale designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— MPILATO IL 22 05 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) Fidia Advanced Bippolymers s.r.l. NTINUA SI/NO NO DOTTINIA AUTENTICA SUNO SI PADOVA Reg. A NOVANTOTTO REGENTACIO VENTISETTE del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NONATIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE		EGATA		GINOULM		
lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale designazione inventore designazione designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione design	(a, 1) 2 PROV	n. pag. 17 riassunto c	on disegno principale, descrizione e riv	rendicazioni	QINQUEM	
lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale designazione inventore designazione designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione designazione inventore designazione inventore designazione inventore designazione design	2) O PROV	n. tav disegno (ob	bligatorio se citato in descrizione. 1 es	emplare		:
designazione inventore documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità con traduzione in italiano en Ris documenti di priorità contratione in italiano en Ris documenti di priorità contratione in italiano en Ris documenti di priorità contratione in italiano en Confronta singole priorità obbligat pris di Advance di Biopolymers s.r.l. Dotti unit ance di Biopolymers s.r.l. Dotti unit ance di Biopolymers s.r.l. Dotti unit ance di Biopolymers s.r.l. PADOVA resoluti ance di Biopolymers s.r.l. PADOVA PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI Reg. A no millenovecento en Reg. A MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. NESSINIA			0	·		
documenti di priorità con traduzione in italiano confronta singole priorità 6) 0 Ris autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente 7) 0 nominativo completo del richiedente TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— MPILATO IL 22 0.5 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) Fidia Advanced Biographymers S.r.l. NON DOTTI ANTINUA SINO NO PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO SI ICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI PADOVA BALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 000131 Reg. A no millenovecento c. NOVANTOTTO il giorno VENTISETTE del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	0	•			!	
autorizzazione o atto di cessione nominativo completo del richiedente TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— pricatati di versamento, totale lire TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— pricatati di versamento, totale lire TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— pricatati di versamento, totale lire TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— pricata Advanced Biopolymers S.f.l. Dotty antranco Calliagaro presente atto si richiede copia autentica suno SI codice BALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 900131 Reg. A prichiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. logli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	,					
nominativo completo del richiedente TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— MPILATO IL 22 05 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI ICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI PADOVA BALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 000131 Reg. A NOVANTOTTO il giorno VENTISETTE del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. NOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	. 5) U RIS	documenti d	li priorità con traduzione in italiano		confronta singole priorità	
Interestati di versamento, totale lire TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— MPILATO IL 22 0.5 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) TINUA SINO NO PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO SI ICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI PADOVA BALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 000131 Reg. A VENTISETTE del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. logli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	. 6) O RIS	autorizzazio	ne o atto di cessione			
TRECENTOSESSANTACINQUEMILA— APILATO IL 22 05 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) FICIA ADVANCE DE BIORONMETS S.T.I. DOTT AND COMM. ART. DI PADOVA BALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 000131 Reg. A TO MILIENDE COMM. ART. DI DOTT AND COMM. ART. DI PADOVA CODICE MAGGIO TICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI REG. A TO MILIENDE COMM. ART. DI TO MAGGIO TICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI TO MAGGIO TICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI TO MAGGIO TICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI TO MAGGIO TICHIEDENTE COPIA AUTENTICA SUNO SI TO MAGGIO TO	7) 0	nominativo	completo del richiedente	1		
MPILATO IL 22 0.5 1998 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI ICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI BALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 000131 Reg. A TO millenovecento .c. NOVANTOTTO , il giorno VENTISETTE , del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. logli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	testati di versamento, te	TRECENT		ILA		obbligatori
PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI ICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI BALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 000131 Reg. A In millenovecento c NOVANTOTTO il giorno VENTISETTE del mese di MAGGIO Ichiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. logli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE			nei /ii piculenente /ii	Fidia Advance	d Biopolymers s.r.l.	. Obbligatori
PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SUNO SI CODICE COD		TIOMA	DEE (I) NICHIEDENTE (I)	and the second control of the second control	ando Callegaro	
ICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI PADOVA BALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 000131 Reg. A no millenovecento NOVANTOTTO il giorno VENTISETTE del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. NOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE				Pre	Steller	-
BALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A 000131 Reg. A no millenovecento NOVANTOTTO , il giorno VENTISETTE , del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NOCTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	PRESENTE ATTO SI	RICHIEDE COPIA AUTENTICA S	SUNO SI,			
BALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA PD 98 A GOOTST Reg. A no millenovecento NOVANTOTTO , il giorno VENTISETTE , del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				V	
no millenovecento NOVANTOTTO ,il giorno VENTISETTE , del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. logli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	ICIO PROVINCIALE IN	ID. COMM. ART. DI	PADOVA			codice
no millenovecento NOVANTOTTO ,il giorno VENTISETTE , del mese di MAGGIO richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. logli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	BALE DI DEPOSITO	NUMERO DI DOMANDA	PD 98 A 000131	Reg. A	•	
ichiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredate di n. logli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato. NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE	no millenovecento .	. NOVANTOTTO	, il giorno	VENTISETTE	, del mese di M	AGGIO
NNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE						
NIPQQ1IN A			·		a concessione dei bievetto soprari	portato.
NESSUNA DUMMEROLD	HHUTAZIUNI VAKIE	DELL OFFICIO RUGANTE				
			NESSUNA	16		
			TAPLE 00	WORK		
			\3\\$\mathrea{2}\mathre	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		
IL DEPOSITANTE	IL DEP	OSITANTE	[≥(z), 253)到至	L'UFFICIALE ROGANTE	

RIASSUNTO INVEN	IZIONE CON DISEGN	NCIPALE			
IUMERO DOMANDA	PD-98-A-0001	31 REG. A	•	ATA DI DEPOSITO	27/05/1998
UMERO BREVETTO			D.	ATA DI RILASCIO	
. RICHIEDENTE (I)	ETDTA ADUANCE	D BIOPOLYMERS S.	r 1	•	,
Denominazione	1	D BIOPOLIMERS 5.	1.1.		
Residenza	BRINDISI				
					<u>nti derivati dell'ac</u> :
		di fibre fine o	o microfibre	per la 1	rigenerazione dei
tess	suti"				
lasse proposta (sez./cl.	/scl/)	(gruppo/sottogruppo)) [] [] [
RIASSUNTO					
					7
				•	
		zione dei tessuti			ore, aventi proprieta
·					
			•		
					
					ē.
				المستقدم من ميون الدور باسم ر عل	
. DISEGNO	The state of the s				•
I. DISEGNO	namental and the second se				
I. DISEGNO					·
I, DISEGNO					
I. DISEGNO					
A. DISEGNO					
A. DISEGNO				MAICA	uono
A. DISEGNO					
M. DISEGNO					
A. DISEGNO				A LONG TO THE PARTY OF THE PART	
4. DISEGNO					
1. DISEGNO					

Descrizione di una domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo "Composizioni biocompatibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acido ialuronico in forma di fibre fine o microfibre per la rigenerazione dei tessuti", della Fidia Advanced Biopolymers S.r.l. con sede in Via De' Carpentieri 3, 72100 - Brindisi, Italia, nella persona del suo Presidente e Legale Rappresentante, Dr. Lanfranco Callegaro.

Inventori: Alessandra PAVESIO

Massimo DONA'

Lanfranco CALLEGARO

OGGETTO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce a composizioni biocompatibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acido ialuronico quali, ad esempio, i derivati esterei ed autoreticolati dell'acido ialuronico, processati in forma di fibre fini o di microfibre, aventi proprietà stimolanti la rigenerazione dei tessuti.

CAMPO DELL'INVENZIONE

L'acido ialuronico è un etero polisaccaride composto da residui alternati di acido D-glucuronico e N-acetil-D-glicosammina. E' un polimero a catena lineare con peso molecolare che può variare tra 50.000 e 13.000.0000 Da a seconda della fonte dalla quale viene ottenuto e dai metodi di preparazione e di determinazione impiegati. E' presente

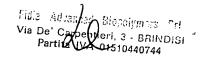


in natura nei gel pericellulari, nella sostanza fondamentale del tessuto connettivo degli organismi vertebrati dei quali rappresenta uno dei componenti principali, nel fluido sinoviale delle giunture, nell'umor vitreo, nei tessuti del cordone ombelicale umano e nelle creste di gallo. E' noto che frazioni di acido ialuronico possono essere utilizzate per facilitare la riparazione dei tessuti, come sostituenti del liquido endobulbare, o somministrate per via intra-articolare nella terapia delle patologie delle giunzioni, come descritto nel brevetto europeo No. 0138572.

L'acido ialuronico ha un ruolo fondamentale nel processo di riparazione dei tessuti, soprattutto nei primi stadi della granulazione, stabilizzando la matrice di coagulazione e controllando la sua degradazione, favorendo il reclutamento di cellule infiammatorie come, ad esempio, leucociti polimorfonucleati e monociti, di cellule mesenchimali come, ad esempio, fibroblasti e cellule endoteliali ed, infine, orientando la successiva migrazione delle cellule epiteliali.

E' noto che l'applicazione di soluzioni di acido ialuronico può accelerare la guarigione di pazienti affetti da piaghe, ferite ed ustioni. Il ruolo dell'acido ialuronico nelle varie fasi del processo riparativo dei tessuti è stato descritto, attraverso la costruzione di un modello teorico, da Weigel P. H. et al.: "A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing", *J. Theor. Biol.*, 119: 219, 1986.





E' noto altresì l'utilizzo di frazioni di acido ialuronico a basso peso molecolare per la preparazione di composizioni farmaceutiche aventi proprietà osteoinduttiva (US N. 5,646,129).

Sono noti, inoltre, gli esteri totali o parziali dell'acido ialuronico e i derivati autoreticolati dell'acido ialuronico, il loro uso in campo farmaceutico, cosmetico e nelle aree dei materiali biodegradabili (brevetti US N. 4,851,521; 4,965,353; 5,676,964).

Infine, la domanda di brevetto N. WO 93/20858 descrive soluzioni leganti e paste contenenti acido ialuronico e/o derivati esterei dell'acido ialuronico da utilizzare come riempimento osseo in chirurgia. Infine, gli esteri dell'acido ialuronico sono stati processati in forma di non-tessuto secondo il processo descritto nel brevetto americano N. 5,520,916.

Secondo la presente invenzione, è stato sorprendentemente trovato che processando i derivati dell'acido ialuronico in forma di fibre fini (2,4-1,0 dtex) o di microfibre (1,0-0,3 dtex) si ottengono risultati migliori in termini di rigenerazione tissutale rispetto all'acido ialuronico per se o agli stessi derivati in forme diverse.

Inoltre, risultati sorprendenti sono stati ottenuti con i derivati parzialmente esterificati, in particolare quelli aventi percentuali di esterificazione tra il 45 e il 75%, preferibilmente tra il 60 e il 70%, e ancora più preferibilmente con i derivati benzilici aventi i precedenti intervalli di esterificazione.



DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Scopo della presente invenzione è fornire delle composizioni biocompatibili e biodegradabili comprendenti derivati dell'acido ialuronico processati in forma di fibre fini o di microfibre aventi una spiccata proprietà rigenerativa dei tessuti, in particolare quelli dermici, ossei, cartilaginei, nervosi, cardiovascolari, adiposi ed epatici.

Tra i derivati dell'acido ialuronico sono da preferire i seguenti:

- gli esteri dell'acido ialuronico in cui una parte o tutte le funzioni carbossiliche sono esterificate con alcoli della serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica (EP 0216453 B1);
- gli esteri autoreticolati dell'acido ialuronico in cui una parte o la totalità dei gruppi carbossilici sono esterificate con le funzioni alcoliche della stessa catena polisaccaridica o di altre catene (EP 0341745 B1);
- i composti reticolati dell'acido ialuronico in cui una parte o la totalità dei gruppi carbossilici sono esterificate con polialcoli della serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica, generando delle reticolazioni mediante catene spaziatrici (EP 0265116 B1);
- gli emiesteri dell'acido succinico o sali di metalli pesanti dell'emiestere dell'acido succinico con acido ialuronico o con esteri parziali o totali dell'acido ialuronico (WO 96/357207);
- i derivati solfatati (WO 95/25751) o N-solfatati (domanda di brevetto italiana N. PD98A000022).











Tra i derivati esterei dell'acido ialuronico sono da preferire quelli parziali aventi una percentuale di esterificazione minore del 90%, in particolare quelli con intarvallo di esterificazione tra il 45 e il 75%, e ancora più preferibilmente tra il 60 e il 70%.

Sono, inoltre, da preferire i derivati dell'acido ialuronico esterificati con alcool benzilico.

I suddetti derivati dell'acido ialuronico possono essere inoltre utilizzati da soli, in associazione tra loro o con polimeri naturali, semisintetici, sintetici.

Tra i polimeri naturali si possono usare, ad esempio, collagene, coprecipitati di collagene e glicosamminoglicani, cellulosa, polisaccaridi in forma di gel quali la chitina, il chitosano, la pectina o l'acido pectico, l'agar, l'agarosio, lo xantano, il gellano, l'acido alginico o gli alginati, polimannani o poliglicani, amido, gomme naturali. I polimeri semisintetici, ad esempio, possono essere scelti dal gruppo consistente in collagene reticolato con agenti quali aldeidi o precursori delle stesse, acidi dicarbossilici o loro alogenuri, diammine, derivati della cellulosa, dell'acido ialuronico, della chitina o del chitosano, del gellano, dello xantano, della pectina o dell'acido pectico, dei poliglicani, del polimannano, dell'agar, dell'agarosio, della gomma naturale, dei glicosamminoglicani. Infine, tra i polimeri sintetici possono essere usati, ad esempio, l'acido polilattico, acido poliglicolico o copolimeri degli stessi o dei loro derivati, polidiossani, polifosfazeni, resine



Fidia Advance Biossiymers Sel Via De' Companie (3 - BRINDISI Partita IVA 01510440744

polisulfoniche, poliuretani, PTFE.

Le composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la presente invenzione possono contenere sostanze farmaceuticamente attive quali, ad esempio, antiinfiammatori, antibiotici, fattori di crescita.

I derivati dell'acido ialuronico in forma di fibre fini e di microfibre possono essere ulteriormente processati in forma di tessuto nontessuto, corde, composizioni liofile.

Le suddette composizioni possono essere vantaggiosamente impiegate in chirurgia plastica ed estetica, in ortopedia, in odontoiatria, nella chirurgia nervosa, nella chirurgia cardiovascolare, per la rigenerazione dei tessuti dermici, ossei, cartilaginei, nervosi, cardiovascolari, adiposi, epatici ed in generale come riempimento di tessuti soffici in caso di perdita di sostanza.

Esempio 1

Valutazione della percentuale di rigenerazione ossea, in un modello di ratto, indotta da acido ialuronico in polvere e da esteri benzilici dell'acido ialuronico con percentuali diverse di esterificazione in forma di fibre fine lavorate in forma di non-tessuto

Scopo dell'esperimento è quello di comparare la capacità di indurre la rigenerazione ossea da parte dei derivati esterei dell'acido ialuronico con percentuale di esterificazione diverse e processati in forma di fibre fine a loro volta lavorate in forma di non-tessuto.

Sono stati utilizzati 15 ratti maschi Lister di Liverpool bianchi e neri con



Fidia Advanced Biopolymers Sci Via De' Carpentieri 2 - BRINDISI Partita IVA 01510440744

peso compreso tra 300 e 350 g. Gli animali sono stati anestetizzati con Immobolina (C-Vet Ltd, Bury St Edmunds, UK) alla dose di 0,1 ml per 100 g di peso corporeo. Dopo aver rasato l'area dell'operazione chirurgica e deterso la pelle, l'osso femorale è stato esposto usando il metodo di taglio e scollamento.

Le ossa di entrambe le zampe sono state forate, sotto abbondante irrigazione di soluzione fisiologica, utilizzando un trapano adattato con una opportuna lama tale da ottenere un foro con un diametro di 1,76 mm.

E' stato usato un elevatore periosteale al di sotto dell'osso come supporto e per proteggere il muscolo sottostante.

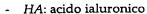
Dopo aver inserito gli impianti nella lesione a livello con la superficie dell'osso, il periostio e il tessuto molle sono stati posti di nuovo sulla superficie della ferita e suturati.

La ferita esterna è stata, inoltre, sigillata con un rivestimento di spray acrilico (Nobecutane®, Astra Pharmaceutica, Kings Langley, UK) per ridurre il rischio di infezione. Gli animali sono stati risvegliati con Revivon® (Reckitt & Coleman) alla dose di 0,05 ml per 100 g di peso corporeo.



Gli animali sono stati trattati come riportato nel seguente schema:

gruppi	No. animali	trattamento
1	3	HA (polvere)
2	3	HYAFF 11 (non-tessuto)
3	3	HYAFF 11p80 (non-tessuto)
4	3	HYAFF 11p65 (non-tessuto)
5	3	controllo



- HYAFF 11 (non-tessuto): estere benzilico dell'acido ialuronico con percentuale di esterificazione dell'100% in forma di fibre fine lavorate in forma di non-tessuto;
- HYAFF 11p65 (non-tessuto): estere benzilico dell'acido ialuronico con percentuale di esterificazione del 65% in forma di fibre fine lavorate in forma di non-tessuto;
- HYAFF 11p80 (non tessuto): estere benzilico dell'acido ialuronico con percentuale di esterificazione dell'80% in forma di fibre fine lavorate in forma di non-tessuto;

Dopo 4 settimane gli animali sono stati sacrificati con metodo standard.

I femori sono stati prelevati e tagliati in modo da separare la parte trattata. Il midollo osseo è stato allontanato mediante delicate iniezioni con metanolo al 40%, facendo attenzione a non danneggiare la parte con l'impianto.

I campioni sono stati fissati e decalcificati con una soluzione di Lillie per un minimo di 3 giorni, lavati per circa 2 giorni in alcool al 75%, disidratati con lavaggi di alcool a percentuali crescenti ed, infine, inclusi in paraffina. I campioni sono stati successivamente sezionati perpendicolarmente alla superficie dell'osso e parallelamente al diametro del difetto ottenendo sezioni con uno spessore di 7 microns.

Le 4 sezioni più centrali di ogni campione sono state colorate utilizzando le colorazioni di ematossilina-eosina ed una tricromica di











Mallory.

La valutazione istomorfometrica è stata eseguita utilizzando un microscopio analizzatore di immagine (IBAS).

La percentuale di rigenerazione ossea dopo 24 giorni viene mostrata nel grafico 1. Come risulta evidente dal grafico, l'estere benzilico dell'acido ialuronico con percentuale di esterificazione del 65% in forma di fibre fine lavorate in forma di non tessuto induce, sorprendentemente, una rigenerazione ossea più elevata rispetto a quelle indotte dall'estere benzilico totale nella stessa forma e dall'acido ialuronico in polvere.

Esempio 2

Valutazione della percentuale di riepitelizzazione in un modello di maiale utilizzando esteri benzilici dell'acido ialuronico con percentuale di esterificazione 65 e 100% in forma di fibre fine lavorate in forma di nontessuto

Scopo dell'esperimento è quello di testare in vivo la capacità di indurre la riepitelizzazione da parte di due esteri benzilici dell'acido ialuronico con percentuale di esterificazione rispettivamente 65% e 100% in un modello di ferita indotta sul maiale.

Sono stati utilizzati 6 Micropig YUCATAN maschi di circa un anno di età e aventi un peso di circa 25-30 Kg.

In ogni fase dell'esperimento gli animali sono stati anestetizzati per iniezione intramuscolare con 8ml di una soluzione contenente Xilazina® (20 mg/ml) e Ketamina® (50 mg/ml) in rapporto 1:2.



L'anestesia è stata mantenuta, se necessario, mediante iniezioni intravenose di 5-10 mg/Kg di una soluzione di pentobarbital ad una concentrazione di 60 mg/ml. Ad ogni animale, dopo aver indotto l'anestesia, è stato rasato il pelo.

La parte rasata è stata prima lavata con un detergente chirurgico e successivamente disinfettata con una soluzione di iodio. Sono state fatte 6 ferite (3 per fianco) di forma circolare con un diametro di 4 cm rimuovendo completamente sia il tessuto dermico sia quello epidermico e lasciando intatta la sottostante fascia muscolare.

Una camera di PTFE è stata poi posta sul letto della ferita usando i bordi della pelle per fissare la base della camera a livello sottocutaneo. La camera è stata fermata con filo da sutura 2/0 in seta alla pelle circostante.

Gli esteri benzilici dell'acido ialuronico con percentuale di esterificazione 65% e 100% in forma di fibre fini ulteriormente processati in forma di non-tessuto, sono stati applicati sulle ferite secondo il seguente schema:

gruppi	No. di siti testati	trattamento	dose	via di somministrazione
1	12	HYAFF 11p65 (non- tessuto) **	5x5 cm	topica
2	12	HYAFF 11 (non-tessuto) **	5x5 cm	topica
3	12			

⁻ HYAFF11p65 (non-tessuto): estere benzilico dell'acido ialuronico con percentuale di esterificazione del 65% in forma di fibre fine lavorate in forma di non-tessuto;



- HYAFF11 (non-tessuto): estere benzilico dell'acido ialuronico con percentuale di esterificazione del 100% in forma di fibre fine lavorate in forma di non-tessuto;
- **: applicazioni effettuate nel giorno dell'operazione chirurgica e nei seguenti giorni: 7, 14, 21, 28

Dopo il trattamento le ferite sono state coperte con garza vaselinata e gli animali sono stati avvolti con una benda elastica. Per proteggere le ferite è stata usata una giacca rigida leggera legata intorno al tronco dell'animale.

La percentuale di riepitelizzazione è stata calcolata usando un computer analizzatore di immagine (IBAS).

Il grafico 2 mostra la percentuale di riepitelizzazione per ogni trattamento.

Come si può notare dal grafico 2, le ferite trattate con lo HYAFF11p65 in forma di fibre fine lavorate in forma di non-tessuto mostrano risultati di riepitelizzazione sorprendentemente alti rispetto a quelle trattate con l'estere totale processato nella stessa forma. Inoltre risulta per ora inspiegabile quale sia l'origine dell'epitelio formatosi in presenza dei materiali testati poiché, nel sito trattato, le cellule epiteliali erano state completamente asportate.

Le cellule del tessuto epiteliale non potevano provenire né dai follicoli piliferi, poiché la ferita era stata fatta a tutto spessore, né dai margini della ferita poiché erano stati separati dal sito di trattamento mediante la camera di PTFE.





Essendo l'invenzione così descritta, è chiaro che questi metodi possono essere modificati in vari modi. Tali modificazioni non sono da considerarsi come divergenze dallo spirito e dalle prospettive dell'invenzione e tutte quelle modificazioni che apparirebbero evidenti ad un esperto nel campo sono comprese nell'ambito delle seguenti rivendicazioni:

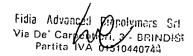
RIVENDICAZIONI

- 1) Composizioni biocompatibili e biodegradabili aventi una spiccata proprietà rigenerativa dei tessuti umani comprendenti almeno un derivato dell'acido ialuronico processato in forma di fibre fini o di microfibre, eventualmente in associazione con sostanze farmaceuticamente attive e/o con polimeri naturali, sintetici o semisintetici.
- 2) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono gli esteri dell'acido ialuronico in cui una parte o tutte le funzioni carbossiliche sono esterificate con alcoli della serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica.
- 3) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono gli esteri autoreticolati dell'acido ialuronico in cui una parte o la totalità dei gruppi carbossilici sono esterificate con le funzioni alcoliche della stessa catena polisaccaridica o di altre catene.



- 4) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono i composti reticolati dell'acido ialuronico in cui una parte o la totalità dei gruppi carbossilici sono esterificati con polialcoli della serie alifatica, aromatica, arilalifatica, cicloalifatica, eterociclica, generando delle reticolazioni mediante catene spaziatrici.
- 5) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono gli emiesteri dell'acido succinico o sali di metalli pesanti dell'emiestere dell'acido succinico con acido ialuronico o con esteri parziali o totali dell'acido ialuronico.
- 6) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la rivendicazione 1, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono i derivati solfatati o N-solfatati.
- 7) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo le rivendicazioni 1-2, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono esteri parziali dell'acido ialuronico aventi una percentuale di esterificazione inferiore al 90% e, preferibilmente, tra il 45 e il 75%.
- 8) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo le rivendicazioni 1-2, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono esteri parziali dell'acido ialuronico aventi una percentuale di esterificazione tra il 60 e il 70%.





- 9) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo le rivendicazioni 7-8, in cui i derivati dell'acido ialuronico sono esteri benzilici parziali dell'acido ialuronico.
- 10) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la rivendicazione 1, in cui le sostanze farmaceuticamente attive sono agenti antiinfiammatori, antibiotici, fattori di crescita.
- 11) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la rivendicazione 1, in forma di tessuto non-tessuto, corde, composizioni liofile.
- 12) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la rivendicazione 1, in cui i polimeri naturali sono scelti dal gruppo consistente in collagene, coprecipitati di collagene e glicosamminoglicani, cellulosa, polisaccaridi in forma di gel quali la chitina, il chitosano, la pectina o l'acido pectico, l'agar, l'agarosio, lo xantano, il gellano, l'acido alginico o gli alginati, polimannani o poliglicani, amido, gomme naturali.
- 13) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la rivendicazione 1, in cui i polimeri semisintetici sono scelti dal gruppo consistente in collagene reticolato con agenti quali aldeidi o precursori delle stesse, acidi dicarbossilici o loro alogenuri, diammine, derivati della cellulosa, dell'acido ialuronico, della chitina o del chitosano, del gellano, dello xantano, della pectina o dell'acido pectico, dei poliglicani, del polimannano, dell'agar,



dell'agarosio, della gomma naturale, dei glicosamminoglicani.

- 14) Composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo la rivendicazione 1, in cui i polimeri sintetici sono scelti dal gruppo consistente in acido polilattico, acido poliglicolico o copolimeri degli stessi o dei loro derivati, polidiossani, polifosfazeni, resine polisulfoniche, poliuretani, PTFE.
- 15) Uso delle composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo le rivendicazioni 1-14, in chirurgia plastica ed estetica, in ortopedia, in odontoiatria, nella chirurgia nervosa e cardiovascolare.
- 16) Uso delle composizioni biodegradali secondo le rivendicazioni 1-14, per la rigenerazione dei tessuti dermici, ossei, cartilaginei, nervosi, cardiovascolari, adiposi, epatici.
- 17) Uso delle composizioni biocompatibili e biodegradabili secondo le rivendicazioni 1-14, come riempimento o sostituente dei tessuti soffici.

Fidia Advanced Biopolymers s.r.i.



OSSO NEOFORMATO A 24 GIORNI

Grafico 1

